

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

Ueber den Einfluß von Kupfer- und Mangansalzen auf die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

der

**Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster (Westf.)**

vorgelegt von

Emil Kattmann

(Zahnarzt)

aus Lengerich (Westf.)

1935

Druck: Lengericher Handelsdruckerei, Lengerich i. W.

Dekan: Prof. Dr. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelmsuniversität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern!



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Kupfer und Mangan sind im Mineralreich und in der belebten Natur weit verbreitet. Sie finden sich in Form ihrer Salze in vielen Quellen und in pflanzlichen Nahrungsmitteln. Kupfer- und Mangansalze sind wie auch Eisensalze dadurch ausgezeichnet, daß sie mehrere Oxydationsstufen bilden. Derartige Metallsalze üben vielfache katalytische Wirkungen aus. Katalytische Oxydationswirkungen treten vor allem bei Salzen solcher Metalle auf, die leicht aus einer Oxydationsstufe in eine andere übergehen. So spielen denn Kupfer- und Mangansalze bei der Oxydation organischer und anorganischer Stoffe eine Rolle. Diese Wirkung ist besonders in alkalischer Lösung vorhanden, weil die Salze gerade in alkalischen Milieu leicht Sauerstoff aufnehmen und als Sauerstoffüberträger dienen können.

Fructose wird in sekundärer Phosphatlösung nach Warburg und Yabusoe ¹⁾ rasch oxydiert. Dieser Vorgang ist eine Schwermetallkatalyse, bei der neben den Eisensalzen besonders Mangan- und Kupfersalze wirksam sind. Nach Meyerhof und Matsuoka ²⁾ steigert Kupfer noch in der Konzentration $m/100\,000$ die Oxydation um 8 %. Die Oxydation vollzieht sich nur in alkalischer Lösung und ist bei $pH=7,0$ nicht mehr nachzuweisen. Diese Schwermetallkatalyse wird durch Blausäure gehemmt, indem dabei komplexe Cyanverbindungen auftreten. Auch die Autooxydation von Cystein, die zuerst von Mathews und Walker ³⁾ untersucht wurde, ist eine Schwermetallkatalyse, die durch Blausäure hemmbar ist. $1/100\,000$ mg Kupfer in 10 ccm Flüssigkeit bewirkt nach Warburg und Sakuma ⁴⁾ eine gut meßbare Sauerstoffabsorption. Das gleiche gilt für Eisen- und

¹⁾ Warburg, O. u. M. Yabusoe: Biochem. Z. 146, 380, 1924.

²⁾ Meyerhof, O. u. K. Matsuoka: ebenda 150, 1, 1924.

³⁾ Mathews, P. A. u. S. Walker: J. of biol. Chem. 6, 21, 29, 1906.

⁴⁾ Warburg, O. u. S. Sakuma: Pflügers Arch. 200, 203, 1923.

Mangansalze, die durch Natriumpyrophosphat inaktiviert werden, während die katalytische Kupferwirkung bestehen bleibt. Die Oxydationssteigerung ist innerhalb bestimmter Grenzen der zugesetzten Metallmenge proportional, sodaß man mit dieser Methode nach Warburg ¹⁾ kleine Mengen von Kupfer und Eisen, auch die locker gebundenen Metalle, wie sie sich im Blut und Serum finden, und die ohne Veraschung vollkatalytisch wirksam sind, bestimmen kann. Die Mangankatalyse des Cysteins in Boratpuffer wird nach Warburg ²⁾ durch die 200fache Menge Blausäure, bezogen auf das Mangansalz, nicht merklich gehemmt, während die katalytische Wirkung der Eisensalze unter den gleichen Bedingungen fast aufgehoben wird. Auf diese Weise kann man mit Hilfe der Blausäure eine Eisen- von einer Mangankatalyse unterscheiden. Die beschleunigende Wirkung der Schwermetalle und die hemmende Wirkung der Komplexbildner zeigen zugleich, daß die Kohlenhydrate in alkalischer Lösung nicht direkt mit dem molekularen Sauerstoff in Reaktion treten, sondern durch Vermittlung von Schwermetallen. Damit zeigt auch die zuerst für die lebendige Substanz aufgestellte Theorie des eisenhaltigen Atmungsfermentes Warburgs auch außerhalb der Zelle bei Autooxydation physiologisch wichtiger Substanzen ihre Gültigkeit.

Angaben über den Einfluß von Mangan- und Kupfersalzen auf die Sauerstoffaufnahme von überlebendem Gewebe fehlen bisher im Schrifttum.

Den Einfluß von Kupfer- und Mangansalzen auf die Dehydriervorgänge im Gewebe untersuchte Schüller ³⁾ in einer Arbeit an dem hiesigen Institut. Die Versuche erbrachten den Nachweis, daß die beiden Salze eine Reihe von Dehydriervorgängen in schwacher Konzentration beschleunigen. Kupfersalze regen u. a. den Abbau der Milchsäure, der Glukose, der Hexosediphosphorsäure und der Glyzerinphosphorsäure an, Mangansalze dagegen nur den Abbau der Hexosediphosphorsäure. Kupfer erweist sich mithin als wesentlich wirksamer als Mangan. Die Versuche zeigen zugleich, daß die Metallsalze auch an den anaerob verlaufenden Dehydrierungen angreifen, die zur Vorbereitung für die eigentlichen sauerstoffverbrauchenden Vorgänge in der Zelle dienen.

¹⁾ Warburg, O.: Biochem. Z. 152, 479, 1924.

²⁾ Warburg, O.: Biochem. Z. 233, 245, 1931.

³⁾ Schüller, Fr.: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, nach der im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung mittels der Warburg'schen Apparatur den Einfluß von fallenden Konzentrationen von Mangan- und Kupfersulfat auf die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe zu prüfen.

In den Versuchen der vorliegenden Arbeit wurde eine Reihe von Rinderorganen untersucht. Die Gewebe wurden frisch vom Schlachthof bezogen und nach Entfernung von Fett, Faszien und Sehnen durch eine Fleischmaschine fein zerkleinert und in diesem Zustande zu den Versuchen verwendet. Die Menge des untersuchten Gewebes betrug 1 g, die in den Tabellen angegebenen mm O_2 sind die von den in doppelter Ausführung angesetzten Versuchen aufgenommenen Sauerstoffmengen, die sich also auf 2 g Gewebe beziehen. Die Versuchsdauer betrug 1 Stunde bei einer Thermostatemperatur von $30^\circ C$. Verwendet wurden Skelettmuskel- und Lebergewebe, Hirn- und Herzmuskelgewebe.

In den Versuchen der Tabellen 1—4 wurde die Sauerstoffzehrung der frischen Gewebe in Phosphatpufferlösung $pH = 7,36$, m/15 gemessen. Es wird hierbei der für die Verbrennung der im Gewebe enthaltenen Nährstoffe verbrauchte Sauerstoff bestimmt. Es ist dabei zu beachten, daß die Sulfate in einer Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ mit dem Phosphatpuffer und das Kupfersulfat auch mit dem Eiweiß der Gewebe eine Fällung geben, wodurch die Sauerstoffaufnahme beeinträchtigt wird. Die verschiedenen Gewebe wurden zur Untersuchung herangezogen, weil ihre Stoffwechselleistungen stark voneinander abweichen und die Wirkung von Giften sich in verschiedener Weise äußern kann. Im Muskel werden vor allem Kohlenhydrate verbrannt, in der Leber und im Hirngewebe dagegen Nichtkohlenhydrate, sondern vorzugsweise Phosphatide. Bei den Versuchen der Tabelle 5 wurde das besonders am Skelettmuskel leicht verwertbare Glykogen den Versuchen hinzugefügt, um auf diese Weise den Abbau dieser Verbindung in den Vordergrund zu rücken. In gleicher Weise wurde in den Tabellen 6 und 7 durch Zusatz von Glukose zum Herzmuskel- und Hirngewebe die Oxydation dieser Verbindung aufgezeigt. In der Tabelle 8 wurde der Abbau von bernsteinsaurem Natrium durch stark mit Wasser ausgewaschenes Skelettmuskelgewebe geprüft; diese Versuchsanordnung wurde deswegen gewählt, weil hier lediglich der Abbau der Bernsteinsäure zur Beobachtung kommt, da alle übrigen Nährstoffe des Gewebes durch Auswaschen ent-

fernt sind. Die Oxydation der Bernsteinsäure geht in einem derart vorbehandelten Gewebe vor sich, im Gegensatz zu den meisten übrigen Verbindungen, deren abbauende Fermente durch das Auswaschen gleichzeitig mit entfernt werden

Versuchsergebnisse.

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen und in der Uebersichtstabelle zusammengefaßt. Wie aus den Versuchen, besonders der Uebersichtstabelle, hervorgeht, sind die Einwirkungen des Kupfer- und Mangansulfates in stärkeren Verdünnungen meist nur sehr gering. In mittleren Konzentrationen treten hin und wieder geringfügige Steigerungen der Sauerstoffaufnahme auf und bei der höchsten Konzentration besonders beim Kupfersulfat starke Hemmungen, die durch Veränderungen des Eiweißes bedingt sind. Die Sauerstoffaufnahme in den einzelnen Organen spricht dabei auf die Gifte nicht in der gleichen Weise an. Leicht gefördert wird durch Mangansalze die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskels, besonders nach Zusatz von Glykogen, ferner die des Herzmuskels mit und ohne Glukosezusatz. In allen übrigen Organen setzt keine gesteigerte Sauerstoffzehrung ein. Verschlechtert werden durch Mangansalz die Oxydationsvorgänge im Hirn und in der Leber. Die Hemmung beträgt bei diesen Organen bereits bei Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-5}$ 18 %. Besonders empfindlich gegen höhere Mangankonzentrationen ist der Glukoseabbau des Hirngewebes. Mangansulfat in der Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$ hemmt bereits um 30 %. Aeüßerst eindrucksvoll ist die verschiedene Empfindlichkeit der beiden Glukoseabbauwege im Herzmuskel und Hirn. Im Herzmuskel fördert die Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$ des Mangansulfats den Glukoseabbau um 10 %, während die gleiche Konzentration im Hirn diesen um 30 % verschlechtert. Die bei der höchsten Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ auftretenden Hemmungen wechseln sehr stark je nach den untersuchten Organen. Bei Leber und Hirn betragen sie 25—30 %, im Herzmuskel nur 2—9 %. Der Skelettmuskel steht in seiner Giftempfindlichkeit in der Mitte. Die stärkste oxydationssteigernde Wirkung des Mangansulfates tritt meist bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$ auf.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß nur die Oxydationsvorgänge im Herzmuskel und der Glykogenabbau durch den Skelettmuskel bei gewissen Konzentrationen maximal um 10 %

durch Mangansulfat gesteigert werden. Verschlechtert wird vor allem die Sauerstoffaufnahme in der Leber und im Hirn.

Die Wirkung von Kupfersalzen auf die Sauerstoffaufnahme weicht von der Manganwirkung in einigen wesentlichen Punkten ab. Auch hier treten hin und wieder leichte Steigerungen der Sauerstoffaufnahme auf, die wir aber im Gegensatz zum Mangan nicht bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$, sondern bei der von $1 \cdot 10^{-6}$ haben. Gefördert wird bei dieser Konzentration vor allem die Sauerstoffatmung von Lebergewebe (12 %), vom Skelettmuskel ohne Zusatz (9 %) und nach Glykogenzusatz (7 %), ferner die Glukoseoxydation durch Hirngewebe (6 %). Sehen wir von der höchsten Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ ab, bei der Eiweißfällung eintritt, zeigt sich besonders bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$ der starke Unterschied in der Empfindlichkeit der Oxydationssysteme in den einzelnen Organen. Nicht beeinträchtigt wird bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$ die Sauerstoffzehrung des Herzmuskels, ferner des Skelettmuskels mit und ohne Glukosezusatz. Besonders stark geschädigt wird die Sauerstoffaufnahme von Hirngewebe (40 %). Die Oxydation der Glukose durch Herzmuskel und Hirn werden um 30 %, die Oxydationsvorgänge der Leber und die Bernsteinsäureoxydation um 25 % herabgesetzt. Bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$ ist die Giftwirkung des Kupfersulfates meist verlorengegangen. Die Sauerstoffaufnahme kann sogar, wie bei Leber und für den Glukoseabbau durch Hirn, leicht gefördert sein. Recht erheblich ist allein der hemmende Einfluß des Kupfers auf die Bernsteinsäureoxydation und die Sauerstoffzehrung von Hirngewebe geblieben (15 %). Selbst in stärksten Verdünnungen verschlechtert werden nur die Bernsteinsäureoxydation und die Oxydationsvorgänge im Hirn.

Zusammenfassend kann auch für die Kupferwirkung gesagt werden, daß ähnlich wie unter der Manganwirkung nur gelegentlich eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme eintritt und daß in höheren Konzentrationen die Kupfersalze die Sauerstoffaufnahme wesentlich stärker herabsetzen als die Mangansalze.

Tabelle 1.

Skelettmuskel (Rind): ohne Zusatz.

Konzentration	cmm O ₂		O ₂ : % v. Kontrollvers.	
	MnS O ₄	CuS O ₄	MnS O ₄	CuS O ₄
Kontrollvers.	452	527	100	100
1.10 —8	442	524	98	99
1.10 —7	400	536	89	102
1.10 —6	446	576	99	109
1.10 —5	444	532	98	101
1.10 —4	479	524	106	99
1.10 —3	343	120	76	23

Tabelle 2.

Herzmuskel (Rind): ohne Zusatz.

Konzentration	cmm O ₂		O ₂ : % v. Kontrollvers.	
	MnS O ₄	CuS O ₄	MnS O ₄	CuS O ₄
Kontrollvers.	582	511	100	100
1.10 —7	578	472	99	92
1.10 —8	564	504	97	99
1.10 —6	600	538	104	105
1.10 —5	578	508	99	99
1.10 —4	636	481	109	94
1.10 —3	527	304	91	59

Tabelle 3.
Lebergewebe (Rind): ohne Zusatz.

Konzentration	emm O_2		O_2 : % v. Kontrollvers.	
	MnS O_4	CuS O_4	MnS O_4	CuS O_4
Kontrollvers.	368	348	100	100
1.10 —8	383	328	105	95
1.10 —7	357	338	97	98
1.10 —6	334	388	91	112
1.10 —5	304	372	82	107
1.10 —4	298	258	81	75
1.10 —3	260	125	71	36

Tabelle 4.
Hirngewebe (Rind): ohne Zusatz.

Konzentration	emm O_2		O_2 : % v. Kontrollvers.	
	MnS O_4	CuS O_4	MnS O_4	CuS O_4
Kontrollvers.	276	292	100	100
1.10 —8	242	263	88	91
1.10 —7	260	262	94	90
1.10 —6	225	268	82	92
1.10 —5	227	245	82	84
1.10 —4	253	176	92	60
1.10 —3	207	128	75	44

Tabelle 5.
Skelettmuskel (Rind): Glykogenzusatz

Konzentration	emm O ₂		O ₂ : % v. Kontrollvers.	
	MnS O ₄	CuS O ₄	MnS O ₄	CuS O ₄
Kontrollvers.	392	532	100	100
1. 10 —8	384	492	98	92
1. 10 —7	368	501	94	94
1. 10 —6	429	588	109	107
1. 10 —5	420	537	107	101
1. 10 —4	418	519	107	98
1. 10 —3	322	188	82	35

Tabelle 6.
Ausgewaschener Skelettmuskel (Rind): Bernsteinsäurezusatz (2 %).

Konzentration	emm O ₂		O ₂ : % v. Kontrollvers.	
	MnS O ₄	CuS O ₄	MnS O ₄	CuS O ₄
Kontrollvers.	639	668	100	100
1. 10 —8	603	630	95	94
1. 10 —7	596	612	93	92
1. 10 —6	614	642	96	96
1. 10 —5	592	570	93	85
1. 10 —4	602	494	94	74
1. 10 —3	535	296	84	44

Tabelle 7.
Herzmuskel (Rind): Glukosezusatz.

Konzentration	cmm O ₂		O ₂ : % v. Kontrollvers.	
	MnS O ₄	CuS O ₄	MnS O ₄	CuS O ₄
Kontrollvers.	527	474	100	100
1.10 —8	520	446	99	94
1.10 —7	514	460	98	97
1.10 —6	548	477	104	101
1.10 —5	548	419	104	89
1.10 —4	580	333	110	70
1.10 —3	516	124	98	26

Tabelle 8.
Hirngewebe (Rind): Glukosezusatz.

Konzentration	cmm O ₂		O ₂ : % v. Kontrollvers.	
	MnS O ₄	CuS O ₄	MnS O ₄	CuS O ₄
Kontrollvers.	294	210	100	100
1.10 —8	298	204	101	97
1.10 —7	258	207	88	99
1.10 —6	294	222	100	106
1.10 —5	235	221	80	105
1.10 —4	207	150	70	71
1.10 —3	198	94	67	45

Zusammenfassung.

Mangan- und Kupfersalze steigern in stärkeren Verdünnungen, wie aus der Arbeit und der Uebersichtstabelle hervorgeht, nur hin und wieder bei gewissen Konzentrationen die Sauerstoffaufnahme von überlebendem Gewebe. Die Steigerungen sind meist nur geringfügig und betragen höchstens 12 %. Die höchsten Sauerstoffwerte treten unter der Manganwirkung meist bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$ auf und unter der Kupferwirkung bei $1 \cdot 10^{-6}$. Durch Mangansalze angeregt werden die oxydativen Vorgänge im Skelett- und Herzmuskel. Durch Kupfersalze werden besonders die O_2 -Werte in der Leber und im Herzmuskel gesteigert, ferner der Glykogenabbau durch Skelettmuskel, sowie der Glukoseabbau durch Hirngewebe.

Höhere Konzentrationen beider Salze hemmen überwiegend die Oxydationsvorgänge. Verschlechtert wird durch Kupfer- und Mangansalze die Sauerstoffaufnahme von Hirngewebe und durch Mangansalze die Sauerstoffaufnahme von Lebergewebe. Durch Kupfersalze wird in höheren Konzentrationen die Sauerstoffaufnahme wesentlich stärker herabgesetzt als durch Mangansalze.

Uebersichtstabelle.

Sauerstoffaufnahme (100 = Kontrolle).

Mangansulfat	$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$
Skelettmuskel	98	89	99	98	106	76
Herzmuskel	99	97	104	99	109	91
Leber	105	97	91	82	81	71
Hirn	88	94	82	82	92	75
Skelettmuskel: Glykogen	98	94	109	107	107	82
Skelettmuskel: Bernsteinsäure	95	93	96	93	94	84
Herzmuskel: Glukose	99	98	104	104	110	98
Hirn: Glukose	101	88	100	80	70	67
Kupfersulfat	$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$
Skelettmuskel	99	102	109	101	99	23
Herzmuskel	92	99	105	99	94	59
Leber	95	98	112	107	75	36
Hirn	91	90	92	84	60	44
Skelettmuskel: Glykogen	92	94	107	101	98	35
Skelettmuskel: Bernsteinsäure	94	92	96	85	74	44
Herzmuskel: Glukose	94	97	101	89	70	26
Hirn: Glucose	97	99	106	105	71	45

Lebenslauf.

Als Sohn des Volksschullehrers Emil Kattmann und seiner Ehefrau Marie geb. Andreas wurde ich am 8. Juli 1912 in Hohne bei Lengerich (Westf.) geboren. Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule kam ich auf das Ratsgymnasium zu Osnabrück, das ich Ostern 1931 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich studierte an den Universitäten Münster und Freiburg. Ostern 1933 bestand ich in Münster die zahnärztliche Vorprüfung, und am 29. Mai 1935 erlangte ich ebendort die zahnärztliche Approbation.